



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Persistência do Canal Arterial em Recém-nascidos Pré-termo

Ricardo Luís Rodrigues Pinto

Maio de 2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Persistência do Canal Arterial em Recém-nascidos Pré-termo

Ricardo Luís Rodrigues Pinto

Orientado por:

Dr.^a Margarida Abrantes

Resumo

O canal arterial (CA) consiste numa ligação vascular fetal entre a artéria pulmonar principal e a aorta, que normalmente encerra pouco tempo após o nascimento. Define-se persistência do canal arterial (PCA) quando este não encerra após as 72 horas de vida.

O encerramento do canal é atrasado em recém-nascidos (RN) pré-termo e o risco de PCA é inversamente proporcional à idade gestacional (IG).

Em RN com PCA, o *shunt* esquerdo-direito resulta num excesso de fluxo através da circulação pulmonar e hipoperfusão sistémica. Esta condição foi associada a um risco aumentado de morbilidade e mortalidade.

O diagnóstico geralmente é baseado no quadro clínico e confirmado por ecocardiografia.

A abordagem terapêutica da PCA inclui: abordagem conservadora utilizando apenas medidas de suporte, encerramento farmacológico e cirúrgico.

Ainda existe incerteza e controvérsia acerca da melhor abordagem diagnóstica e terapêutica da PCA em RN pré-termo, resultando numa grande heterogeneidade na prática clínica entre as diferentes unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN).

São necessários ensaios controlados e aleatorizados para comparar as diferentes opções terapêuticas, relativamente à sua eficácia, segurança e resultados a longo prazo, de modo a determinar a mais adequada e se existe algum subgrupo de doentes que beneficie de uma abordagem em detrimento de outra.

Palavras-chave: persistência do canal arterial; recém-nascidos pré-termo; ibuprofeno; paracetamol.

Este trabalho foi redigido de acordo com as normas do antigo acordo ortográfico.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

The ductus arteriosus (DA) is a fetal vascular connection between the main pulmonary artery and the aorta that normally closes soon after birth. A patent ductus arteriosus (PDA) occurs when the ductus fails to close after 72 hours of life.

Ductal closure is delayed in preterm infants and the risk of PDA is inversely proportional to gestational age (GA).

In infants with a PDA, the left-to-right shunt of blood results in an excessive blood flow through the pulmonary circulation and hypoperfusion of the systemic circulation. This condition has been associated with increased risk of morbidity and mortality.

The diagnosis is usually based upon its characteristic clinical findings and confirmed by echocardiography.

Management of PDA includes: conservative management with supportive care alone, pharmacologic and surgical closure.

There is still uncertainty and controversy about the significance, evaluation and management of PDA in preterm infants, resulting in substantial heterogeneity in clinical practice amongst different neonatal intensive care units (NICU).

Randomized controlled trials comparing the different therapeutic options regarding their efficacy, safety and long-term outcomes are needed, in order to ascertain the optimal management approach and whether clinical parameters may favor one approach over another.

Keywords: patent ductus arteriosus; preterm infants; ibuprofen; paracetamol.

Índice

Lista de Acrónimos.....	6
Introdução	7
Metodologia.....	8
Epidemiologia.....	9
Fisiopatologia	12
Clínica.....	15
Diagnóstico	18
Tratamento.....	21
Conclusão	30
Agradecimentos	31
Bibliografia.....	32

Lista de Acrónimos

BNP – péptido natriurético tipo-B

CA – canal arterial

COX – cicloxigenase

DBP – displasia broncopulmonar

EBPN – extremo baixo peso à nascença

GI – gastrointestinal

HTP – hipertensão pulmonar

IG – idade gestacional

IV – intravenoso

MBPN – muito baixo peso à nascença

NEC – enterocolite necrosante

NO – óxido nítrico

NT-proBNP – N-terminal pro-BNP

PCA – persistência do canal arterial

PCAhs – PCA hemodinamicamente significativa

PGE2 – prostaglandina E2

RN – recém-nascido

SDR – síndrome de dificuldade respiratória

UCIN – unidade de cuidados intensivos neonatais

Introdução

O canal arterial (CA) consiste numa estrutura da circulação fetal que estabelece a ligação entre a artéria pulmonar principal e a aorta.^[1-10] Após o nascimento, o canal sofre constrição activa e eventual obliteração, sendo que um CA persistente ocorre quando este não encerra completamente após o parto.^[1, 8]

Define-se persistência do canal arterial (PCA) no recém-nascido (RN) pré-termo como a persistência da comunicação entre a aorta e a artéria pulmonar após as 72 horas de vida, condicionando *shunt* esquerdo-direito.^[6-8, 11, 12] Por outro lado, uma PCA hemodinamicamente significativa (PCAhs) pode ser definida como PCA com *shunt* esquerdo-direito importante, com critérios ecocardiográficos de repercussão hemodinâmica, sendo que a ausência de sintomatologia não a exclui.^[11]

A PCA ocorre frequentemente em bebés prematuros, sobretudo naqueles com síndrome de dificuldade respiratória (SDR), estando associada a um risco aumentado de morbilidade e mortalidade.^[1, 2, 13]

Na ausência de evidência estabelecida sobre a relevância clínica e o tratamento mais adequado, a conduta nesta patologia varia consideravelmente entre diferentes centros hospitalares, não existindo consenso internacional sobre o tratamento mais eficaz, a sua duração e o *timing* mais apropriado.^[11, 14, 15]

Esta revisão sistemática tem como objectivo descrever os aspectos relacionados com a PCA em RN pré-termo, na sua componente epidemiológica, fisiopatológica, clínica, diagnóstica e terapêutica, explicitando as opções actuais e as possibilidades futuras, bem como alertar para as possíveis complicações desta condição.

Metodologia

No que diz respeito à metodologia, após ter sido definido o tema do trabalho, em conjunto com a orientadora, iniciou-se o levantamento bibliográfico.

Numa primeira fase, foram pesquisados artigos científicos em quatro bases de dados, *UpToDate*, *PubMed*, *ScienceDirect* e *Acta Pediátrica Portuguesa*, utilizando os termos “*patent ductus arteriosus*” para as três primeiras e “persistência canal arterial” para a última. Considerou-se ainda pertinente a inclusão de documentos nacionais relevantes, tais como o Consenso Nacional e a Norma de Orientação Clínica.

Posteriormente, restringiu-se o número de artigos encontrados através da aplicação de critérios de inclusão, obtendo-se desta forma os que foram publicados nos últimos cinco anos. Além disso, os artigos deviam adequar-se ao tema “persistência do canal arterial em recém-nascidos pré-termo”, incluindo outras denominações desta entidade, e conter informação sobre, pelo menos, um dos seguintes aspectos: epidemiologia, fisiopatologia, clínica, diagnóstico e tratamento.

Os resumos, quando disponíveis, foram lidos e seleccionados de acordo com a adequação aos critérios de inclusão, bem como o seu interesse e qualidade. Destes, resultaram 147 artigos para uma análise mais detalhada, dos quais apenas 40 foram considerados relevantes para o trabalho.

Por fim, procedeu-se à leitura integral desses artigos que foram, depois, resumidos.

Adicionalmente, foi efectuada uma análise do Registo Nacional de RN de MBPN, comparando um hospital de nível 3 de Lisboa com os dados nacionais.

Epidemiologia

A PCA é uma patologia cardíaca frequente, com uma incidência de cerca de 30% em RN de muito baixo peso à nascença (MBPN) (<1500 g).^[1, 6, 16-19] Quanto menor a idade gestacional (IG) e o peso à nascença, maior o risco de PCA, sendo inversamente proporcionais.^[1-6, 9, 13, 14, 17, 19-22]

Foram associados alguns factores de risco à PCA para além da prematuridade, tais como SDR, ausência de corticoterapia pré-natal, sépsis neonatal, amniotite, exposição da mãe a sulfato de magnésio e administração excessiva de fluidos.^[1-3, 11, 13, 16, 23] Outros factores potencialmente associados a esta entidade estão relacionados com a administração de surfactante^[1, 9, 12] e ventilação mecânica invasiva.^[11, 12, 16]

Nos RN de termo, a constrição do canal resulta no seu encerramento hemodinamicamente funcional em praticamente todos os bebés após 72 horas de vida.^[1, 2, 8, 9, 19, 21]

Nos RN pré-termo, o encerramento espontâneo é atrasado e o canal encontra-se funcionalmente encerrado pelo 4º dia em, aproximadamente, 90% dos bebés saudáveis com IG >30 semanas.^[1, 8, 14, 19, 21] Contudo, naqueles com IG <30 semanas, o CA persiste ao 4º dia em, aproximadamente, 65% dos casos e o encerramento é mais tardio nas PCA moderadas a grandes.^[1]

A taxa de reabertura está relacionada com a baixa IG, ocorrendo com maior frequência em RN com IG <27 semanas, comparativamente àqueles com IG entre 27 e 33 semanas (37% vs 11%).^[1]

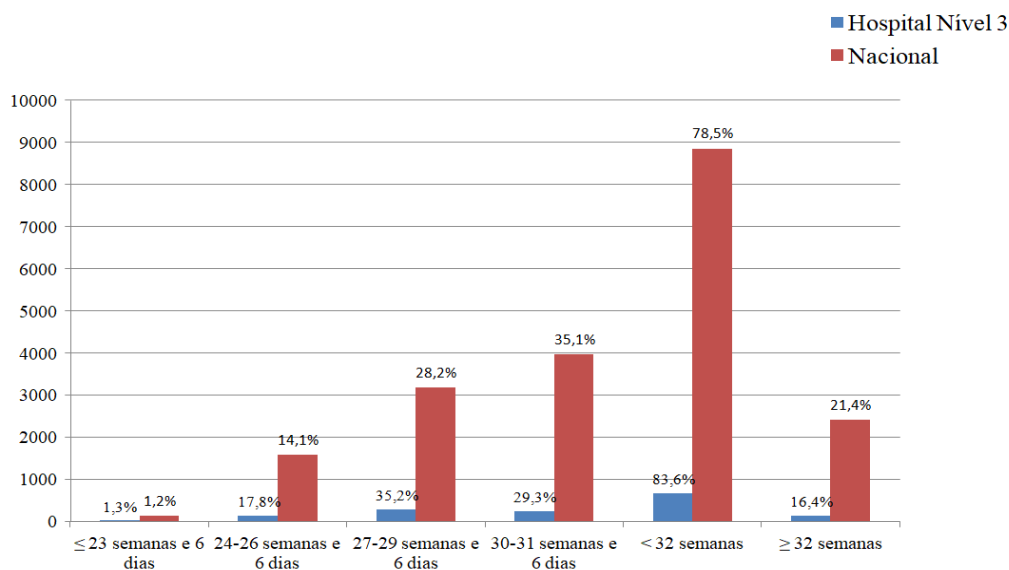
A morbilidade e mortalidade encontram-se aumentadas em bebés com um CA persistente, principalmente em muito prematuros com uma IG ≤28 semanas.^[9, 13]

Casuística

Procedeu-se à análise do Registo Nacional de RN de MBPN, comparando um hospital de nível 3 de Lisboa (**azul**) com os dados nacionais (**vermelho**) num período compreendido entre 2007 e 2017.

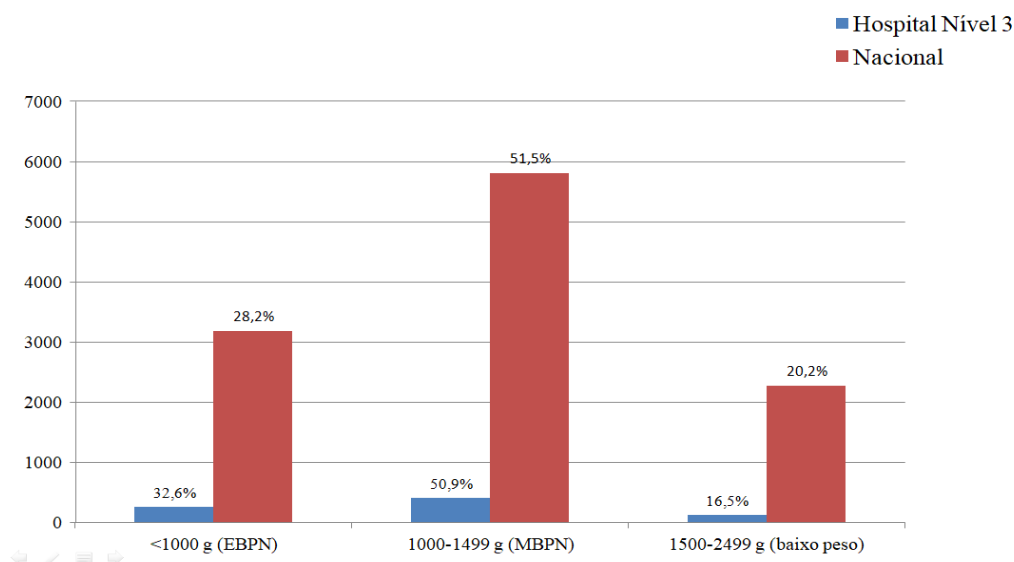
Verificou-se maior percentagem de prematuros com IG <32 semanas (**83,6% no hospital de nível 3 e 78,5% a nível nacional**) versus IG ≥32 semanas (**16,4% e 21,4%**), destacando-se os grupos de 27-29 semanas e 6 dias e de 30-31 semanas e 6 dias, pela sua maior prevalência, em oposição ao grupo de ≤23 semanas e 6 dias.

Grupos de Idade Gestacional – PORTUGAL 2007-2017



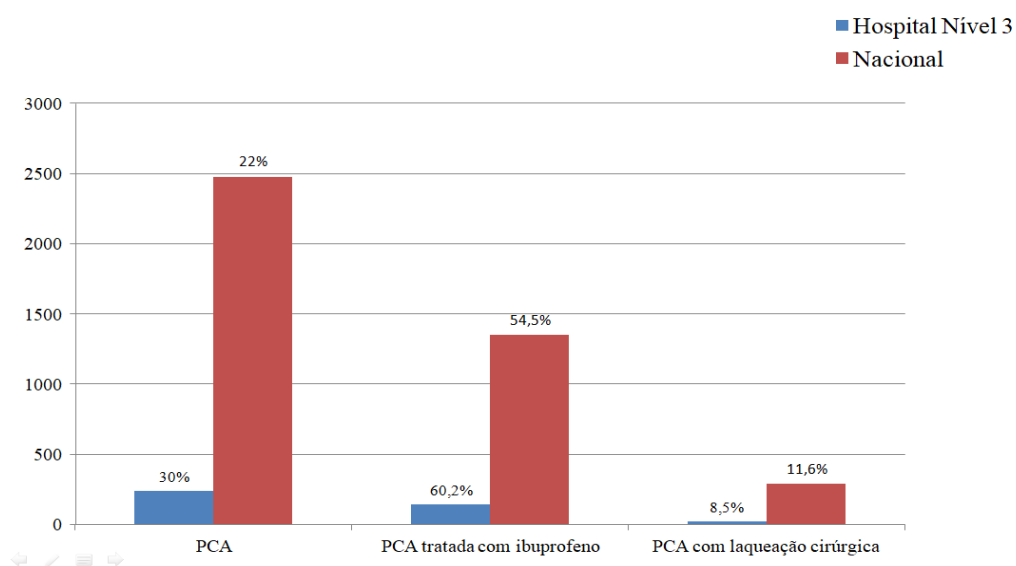
No que diz respeito aos grupos de peso à nascença, verificou-se maior prevalência de RN pré-termo de MBPN (**50,9% e 51,5%**), seguido do grupo de EBP (32,6% e 28,2%).

Grupos de Peso à Nascença – PORTUGAL 2007-2017



Constatou-se, ainda, uma percentagem de diagnósticos de PCA na ordem dos **30% e 22%** em RN com <32 semanas e/ou <1500 g. Desses, **60,2% e 54,5%** foram tratados farmacologicamente com ibuprofeno, enquanto **8,5% e 11,6%** foram submetidos a laqueação cirúrgica.

Diagnóstico e Tratamento de PCA – PORTUGAL 2007-2017



O hospital de nível 3 apresentou RN com tempo gestacional e peso à nascença inferiores aos dados nacionais. Teve, ainda, mais PCA diagnosticadas, o que seria de esperar dada a maior prematuridade, tratando-as predominantemente via farmacológica.

Fisiopatologia

Circulação do Canal Arterial Fetal e de Transição

No feto, a contração das artérias pulmonares leva a uma elevada resistência vascular pulmonar, contrariamente à sistêmica, que é baixa, uma vez que uma grande proporção da circulação sistêmica (cerca de 40%) flui para a placenta, cuja resistência vascular é muito baixa. Como resultado, a maior parte do fluxo de sangue que sai do ventrículo direito ultrapassa as artérias pulmonares num *shunt* direito-esquerdo através do CA para a aorta descendente e placenta. No feto, o CA apresenta-se como um vaso largo com diâmetro semelhante ao da aorta descendente (**Imagem 1**).^[1]

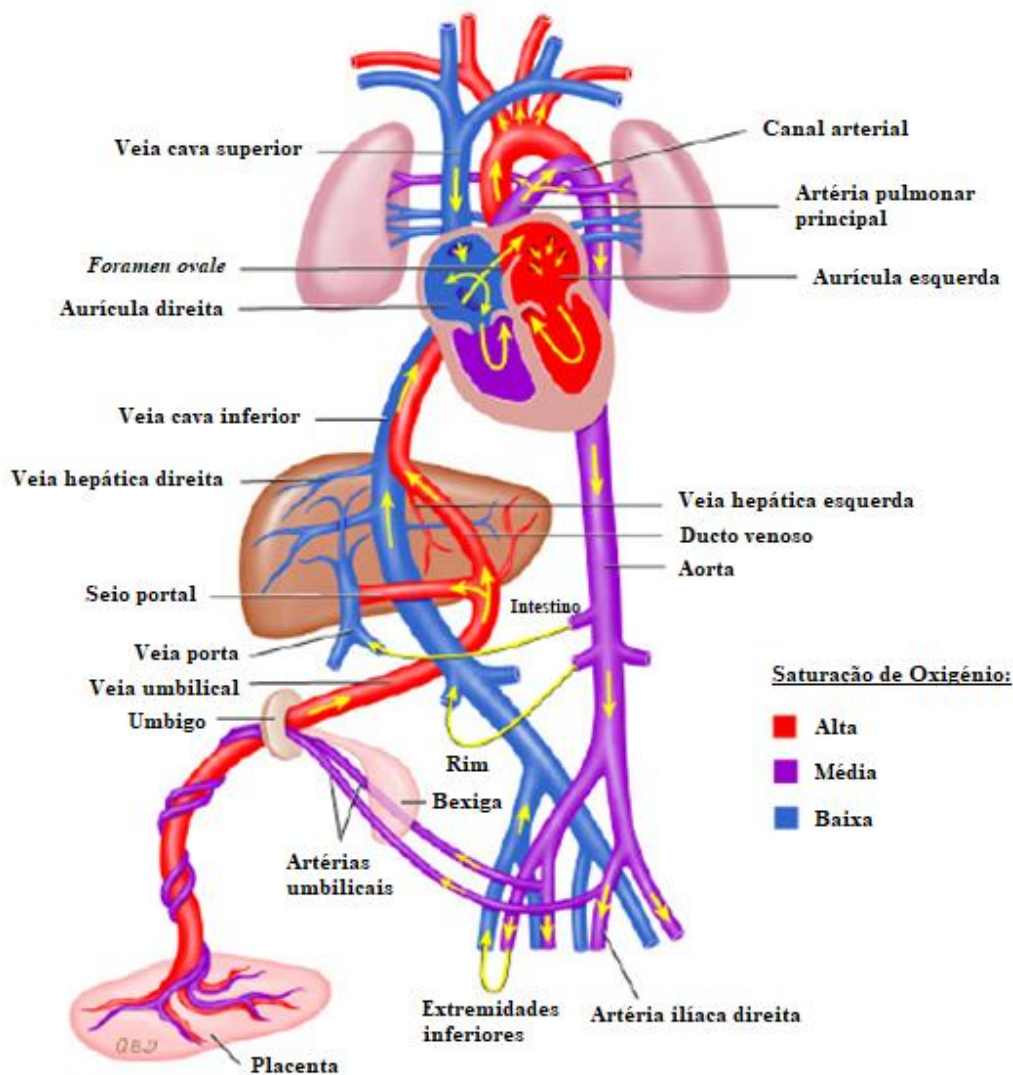


Imagem 1 – Circulação fetal [Adaptado da referência ^[1]]

Com o início da respiração após o parto, os pulmões expandem e a saturação de oxigénio aumenta, resultando numa vasodilatação pulmonar e diminuição da resistência vascular pulmonar. Simultaneamente, a resistência sistémica aumenta com a remoção da placenta. Estes factores levam a uma inversão súbita do fluxo de sangue no CA de *shunt* direito-esquerdo para esquerdo-direito.^[1, 14, 19]

Persistência do Canal Arterial

O CA no feto é mantido amplamente aberto através da baixa saturação de oxigénio no sangue, sendo também influenciado por vasodilatadores, nomeadamente prostaglandinas (prostaglandina E2 – PGE2) e óxido nítrico (NO).^[1, 4, 5, 7, 8]

O papel das prostaglandinas na manutenção da persistência do canal está na base do uso de inibidores da prostaglandina sintetase (ex. ibuprofeno e indometacina) no tratamento da PCA.^[1, 5, 8, 14, 17, 24, 25]

Constricção do Canal Arterial

À nascença, a subida da saturação de oxigénio com o início da respiração resulta na constricção activa do CA, apesar dos mecanismos para esta resposta ainda não serem completamente compreendidos.^[1–8, 10, 18, 23] Além disso, os níveis circulantes do vasodilatador PGE2 diminuem após o parto, devido à diminuição da sua produção, com a remoção da placenta, e ao aumento da sua *clearance* pulmonar. A predominância de agentes constritores resulta na constricção do canal (encerramento funcional).^[1, 3, 4, 6, 10, 18]

Num estudo, foi colocada a hipótese da osmolaridade sérica ter um papel no encerramento do canal. Nos RN de termo verifica-se uma diminuição da osmolaridade nos primeiros dias de vida, podendo ser um fenómeno fisiológico para facilitar a constricção do canal, no entanto, o mecanismo subjacente continua incerto.^[10]

Foi demonstrado que a diminuição transitória da osmolaridade ocorre em prematuros relativamente maduros, mas está ausente em prematuros extremos. Este último grupo, em particular, exibiu uma elevação precoce da osmolaridade, sobretudo naqueles com PCA. Além disso, os pediatras têm receio do efeito do excesso de líquidos no agravamento da PCA, devido à expansão do volume circulatório/circulante, e, por esta razão, tendem a administrar menores quantidades de fluidos. Adicionalmente, a perda de água e evaporação são maiores em prematuros extremos, pela sua pele imatura e fina, e a concentração de urina é também insuficiente, devido à menor resposta à vasopressina. Todos estes factores podem contribuir para um aumento

da osmolaridade nos prematuros extremos e, conseqüentemente, podem agravar a PCA.^[10]

A manutenção de uma osmolaridade sérica apropriada, evitando uma subida excessiva desta, pode ser uma abordagem clínica relevante para melhorar o resultado terapêutico de tais doentes com PCA.^[10]

Encerramento Permanente

A constrição inicial mantida do CA é o primeiro passo para o encerramento anatómico permanente. Pensa-se que este tenha início na extremidade pulmonar do canal e prossiga em direcção à extremidade aórtica. O encerramento anatómico completo poderá levar vários meses, evoluindo para uma estrutura denominada de ligamento arterioso.^[1]

A maior incidência de PCA em RN pré-termo pode ser explicada pelo efeito da prematuridade nos reguladores do tónus do CA. O oxigénio tem um efeito constritor menos pronunciado em prematuros precoces, comparativamente aos prematuros tardios, devido a maior sensibilidade às acções dilatadoras do PGE2 e NO.^[1, 3, 12, 24]

Nos prematuros, o canal pode reabrir após encerramento, quer tenha ocorrido de forma espontânea quer após intervenção farmacológica.^[1]

Clínica

Efeitos Fisiológicos e Implicações Clínicas

O *shunt* de uma PCA em RN pré-termo dá-se essencialmente no sentido esquerdo-direito, da aorta para as artérias pulmonares. Como resultado, há um excesso de fluxo através da circulação pulmonar (com aumento da pressão hidrostática e filtração de fluido pulmonar) e hipoperfusão sistêmica (fluxo pós-canal reduzido, apesar do aumento do débito cardíaco) (**Imagem 2**).^[1–3, 9, 12–14, 16–18, 21, 24, 26] As consequências fisiológicas deste “roubo” dependem do tamanho do *shunt* e da resposta do coração, pulmões e outros órgãos ao mesmo.^[1, 2, 9, 12, 14, 16, 21]

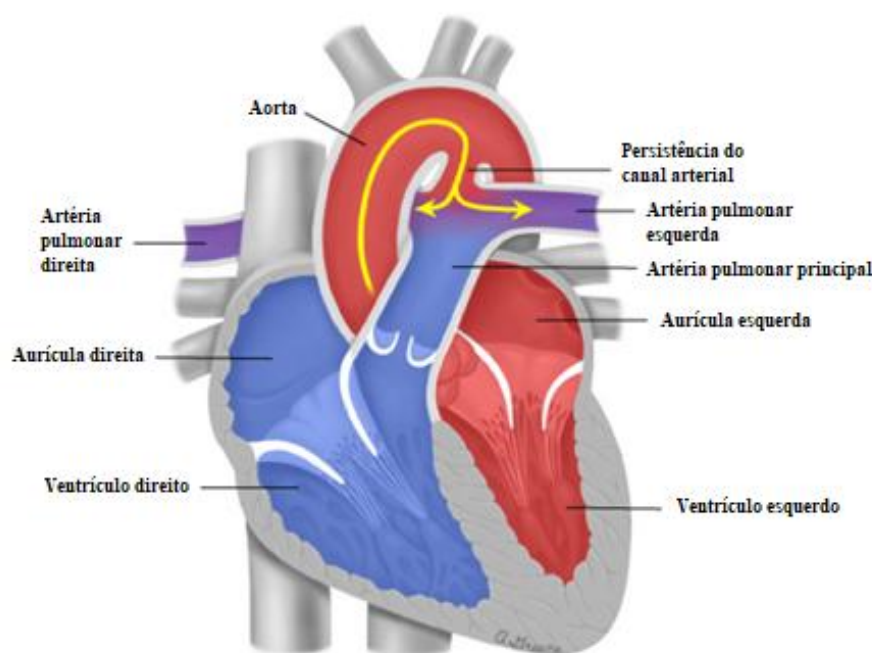


Imagem 2 – Persistência do canal arterial [Adaptado da referência ^[1]]

A PCA associa-se a várias complicações, tais como edema e hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolite necrosante (NEC), insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, retinopatia da prematuridade, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e morte.^[1–3, 9–11, 13, 14, 16–18, 21, 22, 24, 26–30]

O facto de cada uma destas variáveis e o próprio CA poderem resultar da própria imaturidade dificulta o estabelecimento de evidência inequívoca de relação causa-

efeito.^[1, 6, 11, 12, 15, 20–22, 28, 31] Adicionalmente, doentes com um CA persistente apresentam maior número de dias sob ventilação mecânica, de terapêutica com oxigénio suplementar e duração da estadia hospitalar.^[1, 21]

Características Clínicas

Os RN pré-termo com PCAhs tipicamente desenvolvem sinais clínicos durante os primeiros 2 a 3 dias de vida.^[1, 9] Os achados clínicos podem desenvolver-se mais precocemente em RN tratados com surfactante, uma vez que a redução na resistência vascular pulmonar, associada à melhoria da função pulmonar, resulta num aumento do *shunt* esquerdo-direito.^[1, 9, 12] Pode ocorrer insuficiência cardíaca no final da primeira semana de vida, embora seja rara.^[1]

O quadro clínico de PCAhs inclui os seguintes sinais (Quadro 1):

- **Sinais respiratórios:** hipercápnia, necessidade crescente de oxigénio, dependência de ventilação mecânica, apneia;
- **Sinais hemodinâmicos:** sopro sistólico ou contínuo, precórdio hiperdinâmico, pulsos amplos, hipotensão diastólica, cardiomegália, hepatomegália, acidose metabólica.^[1, 2, 11, 16, 19, 21, 27]

Sopro cardíaco - contínuo ou sistólico
Taquicardia
Pré-córdio hiperdinâmico
Agravamento da SDR
Ventilação mecânica – invasiva/ não invasiva
Dependência de FiO2 elevado
Taquipneia
Episódios de apneia
Pulsos amplos
Hipotensão arterial
Diminuição da pressão arterial diastólica → diminuição da MAP
Acidose metabólica
Cardiomegália
Hepatomegália

Quadro 1 – Sinais clínicos de PCA [Adaptado da referência ^[11]]

O sopro clássico desta patologia é contínuo, tipo “maquinaria”, melhor audível na região infra-clavicular esquerda e bordo esternal superior esquerdo.^[1, 2, 21] Nenhum achado é específico de PCA, uma vez que achados semelhantes podem ocorrer no

contexto de outras doenças cardíacas (janela aórtico-pulmonar; fístula arteriovenosa).^[1, 21]

O risco de PCAhs aumenta com a diminuição da IG e do peso à nascença. Cerca de 80% dos RN de extremo baixo peso à nascença (EBPN) (<1000 g) que apresentam um sopro, progridem para PCA grandes e persistentes, havendo menor risco em bebés maiores. Em alguns doentes, pode ocorrer uma PCA assintomática, com o encerramento a ocorrer após os 10 dias de vida.^[1]

Diagnóstico

Ecocardiografia

O diagnóstico de PCA geralmente é baseado no quadro clínico e confirmado por ecocardiografia.^[1, 27] O diagnóstico de PCAhs é estabelecido por ecocardiografia e deve ser precoce, se possível, antes do aparecimento de sinais clínicos de hiperfluxo pulmonar e hipoperfusão sistêmica, que habitualmente são mais tardios que os sinais ecocardiográficos.^[9, 11, 16]

A avaliação ecocardiográfica deve ser realizada nas primeiras 72h aos RN:

- Com IG ≤ 28 semanas e/ou peso à nascença ≤ 1000 g;
- Entre as 28 e 30 semanas com factores de risco associados (ausência de corticoterapia pré-natal, sépsis, ventilação invasiva, asfixia peri-parto, mãe sob terapêutica com sulfato de magnésio).^[11, 16]

Nos restantes RN pré-termo, a avaliação deve ser efectuada sempre que o quadro clínico for sugestivo. A monitorização seriada deverá ter uma periodicidade variável, ajustada individualmente de acordo com a avaliação ecocardiográfica inicial, IG e evolução clínica, permitindo o diagnóstico diferencial entre CA inocente e patológico.^[11, 16]

É obrigatória a exclusão de situações que contraindiquem o encerramento do CA, como a cardiopatia *ductus*-dependente e a hipertensão pulmonar (HTP) com *shunt* direito-esquerdo.^[11]

O diagnóstico ecocardiográfico de PCAhs assenta na associação de vários parâmetros, ilustrados no **Quadro 2**:

	Repercussão hemodinâmica moderada	Repercussão hemodinâmica grave	
Características do Canal Arterial	Ø PCA: 1,5-2 mm	Ø PCA > 2 mm	[1, 9, 11, 16, 19, 21, 22, 27, 32]
Hiperfluxo pulmonar	Fluxo E-D contínuo, não restritivo, com velocidade transductal < 2 m/seg	Fluxo E-D contínuo, não restritivo, com velocidade transductal < 1,5 m/seg	[9, 11, 16, 22, 32]
Sobrecarga cardíaca esquerda	AE/Ao > 1,4	Dilatação VE. Regurgitação mitral	[9, 11, 16, 19, 22, 32]
Hipoperfusão sistêmica	Fluxo diastólico ausente na Ao descendente pós-ductal Ecografia TF (Doppler - ACA): Ausência de fluxo diastólico: IR =1	Fluxo diastólico retrógrado na Ao descendente pós-ductal Ecografia TF (Doppler- ACA): Inversão fluxo diastólico: IR > 1,0	[9, 11, 16, 19, 21, 22, 27, 32] [11, 16, 22]

TF = transfontanelar

ACA = artéria cerebral anterior

IR = índice de resistência

Quadro 2 – Critérios ecocardiográficos de PCAhs [Adaptado da referência ^[11]]

Radiografia de Tórax

Pode ser útil no diagnóstico e avaliação de PCA em prematuros, mas é menos sensível e específica que a ecocardiografia.^[1, 2] Em doentes com PCA moderada ou grande, pode mostrar um aumento da silhueta cardíaca e alterações vasculares pulmonares.^[1, 2, 19, 27]

Biomarcadores

A utilização de biomarcadores, sobretudo o péptido natriurético tipo-B (BNP) e o N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) (inativo), com uma semi-vida maior, foi proposta como sendo útil no diagnóstico e abordagem de PCA (**Imagem 3**).^[1, 9, 14, 19, 27, 29, 30, 33, 34]

O BNP encontra-se aumentado em prematuros com PCA, comparativamente àqueles sem PCA, e os seus níveis correlacionam-se com o tamanho do *shunt*. Além

disso, o tratamento e consequente encerramento do CA reflectiu-se numa diminuição do BNP.^[30, 33] Também se verificou esta correlação com os níveis de NT-proBNP.^[9, 33]

No entanto, a sensibilidade e especificidade destes testes varia em populações e locais diferentes, sendo necessários estudos adicionais para identificar o seu papel.^[1, 14, 27, 29]

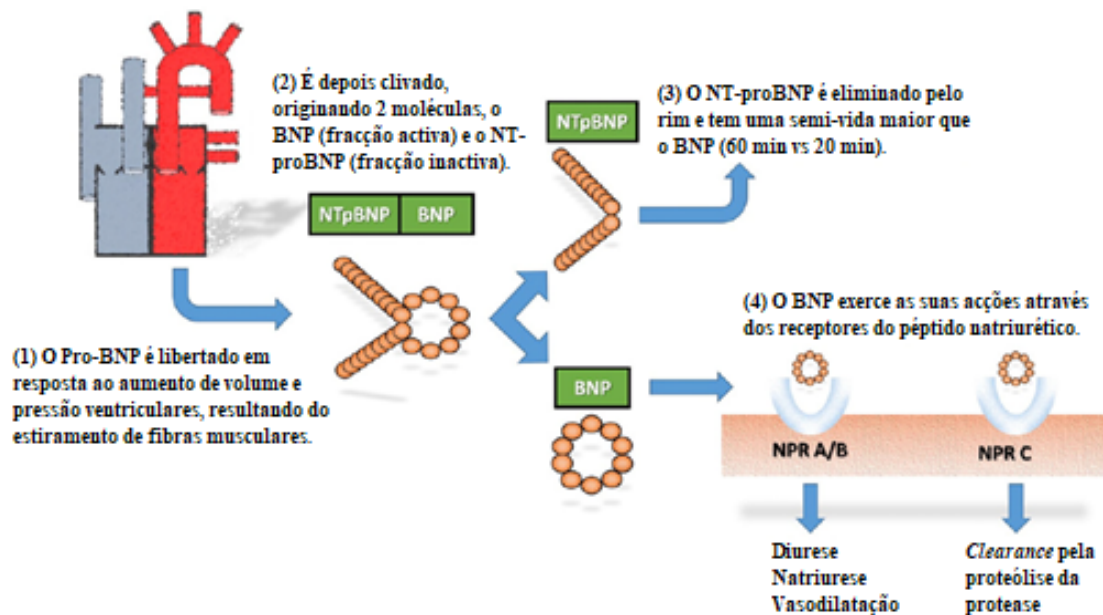


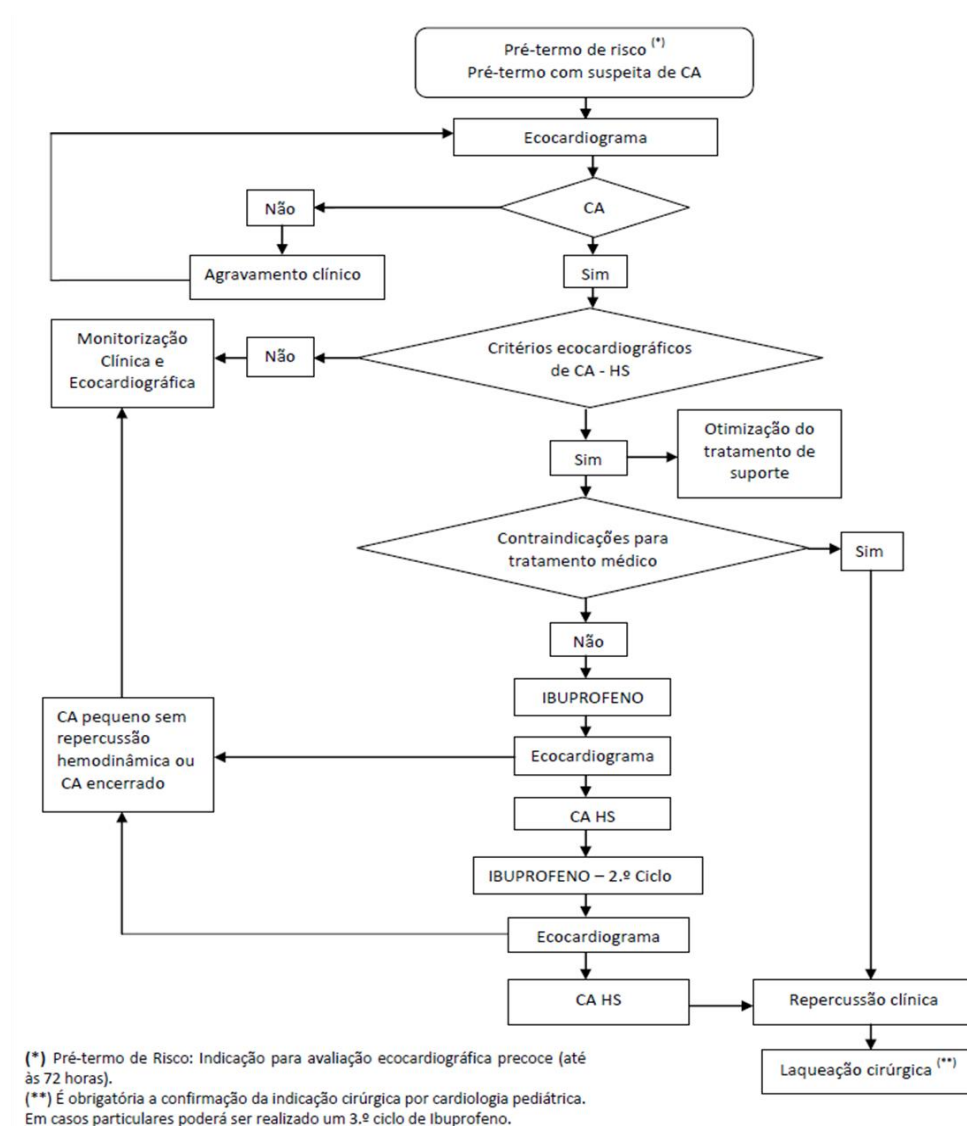
Imagem 3 – Secreção, modo de acção e *clearance* do Pro-BNP [Adaptado da referência ^[29]]

Tratamento

A abordagem terapêutica da PCA em prematuros inclui 3 modalidades diferentes:

- Tratamento conservador, utilizando apenas medidas de suporte;
- Tratamento farmacológico (inibidores da cicloxigenase (COX));
- Tratamento cirúrgico.

A decisão de intervenção deve basear-se na presença de PCAhs, uma vez que as intervenções usadas para o seu encerramento podem ter efeitos adversos significativos (Esquema 1). [1, 6, 9, 11, 13, 14, 16, 17, 20]



Esquema 1 – Algoritmo clínico / árvore de decisão do tratamento médico e cirúrgico do CA no RN pré-termo [Adaptado da referência ^[16]]

Medidas de Suporte

Todos os RN com PCA devem receber as seguintes medidas de suporte, independentemente da abordagem escolhida:

- Evicção de *bolus* de volume e diuréticos de ansa, bem como manutenção de um aporte de líquidos criterioso, de acordo com o balanço hídrico, diurese, função renal, ionograma e grau de preenchimento intravascular;^[3, 11, 13, 16, 27]
- Otimização da oxigenação, hematócrito entre 35 a 40% (pode aumentar resistência vascular pulmonar e reduzir o *shunt*) e equilíbrio metabólico e nutricional;^[3, 11, 13, 16]
- Uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) para melhorar as trocas gasosas, em caso de compromisso respiratório.^[2, 3, 13, 19, 27]

Uma restrição moderada de fluidos, entre 110 a 130 ml/kg, é aconselhável para limitar o edema pulmonar em RN com PCAhs.^[2, 13, 19]

A digoxina deve ser evitada, e não é recomendado o uso por rotina de furosemida ou qualquer outro diurético de ansa na primeira ou segunda semana de vida (estimulação da síntese renal de PGE2 – vasodilatador potente que mantém a PCA).^[3, 13] Em caso de necessidade, é recomendado o uso de diuréticos tiazídicos (ex. clorotiazida).^[13]

A alimentação entérica (leite materno) durante o tratamento farmacológico parece ser segura, sem diferenças na incidência de complicações (NEC, perfuração intestinal espontânea, infecção).^[2, 13] É prudente a interrupção da estimulação trófica em situações de sépsis, restrição de crescimento intra-uterino, instabilidade hemodinâmica significativa ou intolerância alimentar.^[11]

Tratamento Conservador

Evidência observacional sugere que a abordagem conservadora utilizando apenas medidas de suporte em prematuros com PCA pode ser uma opção razoável.^[13, 26] Esta abordagem é baseada na evidência que demonstra uma elevada taxa de encerramento espontâneo e estabelece os efeitos adversos das intervenções farmacológica e cirúrgica, e a falta de evidência de que o tratamento resulta numa diminuição da morbidade neonatal.^[3, 13, 15, 19, 27, 31, 35]

Nos RN com peso à nascença >1000 g, é improvável que necessitem de terapêutica farmacológica para encerramento do canal. Apesar do CA não encerrar tão

rapidamente como nos RN de termo (tempo médio de 7 dias nos primeiros), a vasta maioria encerra espontaneamente antes da alta hospitalar e pode não precisar de intervenção.^[14, 15, 21, 23, 28]

Por outro lado, nos RN com peso à nascença <1000 g (EBPN) é menos provável o encerramento espontâneo durante várias semanas, sendo que poderão beneficiar do tratamento médico ou eventualmente cirúrgico.^[22, 26, 28]

Os benefícios e malefícios do tratamento precoce devem ser balanceados com o adiamento da terapêutica assim que a PCA se torne clinicamente relevante.^[3]

Enquanto a abordagem conservadora parece razoável em doentes estáveis com PCA pequenas a moderadas e sintomas ligeiros/moderados, pode não ser sensato adiar o tratamento naqueles que apresentem manifestação severa da doença (hemorragia pulmonar, hipotensão ou rápida deterioração respiratória), devido a um CA grande.^[3, 13] Simultaneamente, aguardar mais tempo pode incorrer na perda da janela terapêutica do encerramento farmacológico, uma vez que os CA podem não responder tão bem aos fármacos além das 2 semanas de vida, e as consequências hemodinâmicas irreversíveis no pulmão e outros órgãos podem já ter ocorrido.^[3]

Esta abordagem carece de mais dados de ensaios controlados e aleatorizados no que diz respeito aos resultados a curto e a longo prazo.^[3, 20, 27, 35]

Tratamento Farmacológico

Inibidores da COX

O tratamento farmacológico com inibidores da COX deve ser considerado como 1ª linha em prematuros com PCAhs, apesar das medidas de suporte, devido à sua eficácia e segurança (sendo não-invasivo e sem o risco de potenciais morbilidades relacionadas com procedimentos cirúrgicos).^[2, 14, 17, 18, 24, 36]

Destes, fazem parte o ibuprofeno e a indometacina, que são inibidores não-selectivos da COX e pertencem ao grupo dos anti-inflamatórios não-esteróides. São eficazes no encerramento farmacológico da PCA através da redução endógena do nível de prostaglandinas,^[5, 7, 13, 14, 17, 28, 36, 37] apresentando uma taxa de sucesso na ordem dos 70-85%, variando entre estudos.^[2, 3, 6, 7, 14, 17, 18, 20, 24, 25, 28, 38]

Ibuprofeno

O ibuprofeno é o agente preferido e, actualmente, a única opção terapêutica em Portugal.^[6, 11, 16] É tão eficaz como a indometacina, contudo, apresenta menos efeitos secundários, com menor risco de NEC e insuficiência renal transitória.^[2-5, 8, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 24, 26, 27, 31]

- Esquema: dose inicial de 10 mg/kg, seguida de 2 doses adicionais de 5 mg/kg administradas em intervalos de 24 horas, habitualmente por via intravenosa (IV).^[3, 5, 11, 13, 14, 16, 20, 27]

A preparação oral é mais barata, fácil de administrar, e uma alternativa eficaz, estando normalmente confinada a países onde a disponibilidade e custo impedem o uso da preparação IV.^[3, 19] Numa revisão sistemática, a administração oral demonstrou ser igualmente eficaz à IV.^[13]

Indometacina

O seu *timing* ideal, dose e duração não estão bem estabelecidos. A farmacocinética varia entre os prematuros, e o tempo de semi-vida diminui com a idade pós-gestacional.^[3, 13]

- Esquema: geralmente administrada por via IV em 3 doses (0.2 mg/kg/dose) em intervalos de 12 horas.^[2, 3, 5, 13]

Efeitos Secundários dos Inibidores da COX:

- Redução do fluxo sanguíneo cerebral, renal e gastrointestinal (GI);
- Aumento do risco hemorrágico;
- Insuficiência renal transitória;
- NEC;
- Perfuração intestinal espontânea;
- Hiperbilirrubinémia.^[2, 3, 6, 7, 13, 14, 16, 18-21, 24, 27, 28, 38]

O risco de hiperbilirrubinémia é maior com o ibuprofeno nas doses habituais, comparativamente à indometacina.^[3, 6, 13, 14, 20, 24] A dopamina pode melhorar a disfunção tubular relacionada com a indometacina e resultar em maior volume urinário e excreção fraccionada de sódio.^[13]

Contra-indicações dos Inibidores da COX:

- Infecção comprovada ou suspeita não tratada;
- Hemorragia activa, sobretudo intracraniana ou GI;
- Trombocitopénia e/ou alterações da coagulação;
- NEC ou suspeita;
- Diminuição significativa da função renal;^[3, 6, 11, 13, 14, 16, 20, 24, 38]
- Doença cardíaca congénita, em que a PCA é necessária para um fluxo sanguíneo pulmonar ou sistémico satisfatório (ex. atresia pulmonar, Tetralogia de Fallot grave, coarctação da aorta grave).^[13, 20]

Resposta / Falência Terapêutica

Algumas variáveis neonatais foram significativamente associadas ao sucesso da terapêutica farmacológica, nomeadamente uma maior IG e peso à nascença.^[25]

A terapêutica com ibuprofeno deve ser iniciada precocemente, se possível nos primeiros 5 dias de vida, de modo a evitar as repercussões clínicas e tendo em conta a maior probabilidade de resposta à terapêutica.^[11, 13, 16]

É recomendada a realização de um ciclo completo. No entanto, se a monitorização ecocardiográfica documentar o encerramento do CA durante o tratamento, poder-se-á considerar a interrupção do mesmo, desde que assegurada a continuação de controlo ecocardiográfico rigoroso.^[3, 11, 16]

Os CA que não encerram com o primeiro ciclo têm menor probabilidade de responder ao segundo ciclo, mas este está indicado se houver PCAhs, e o resultado é particularmente bom nos casos de reabertura após resposta inicial favorável ao primeiro ciclo de tratamento.^[16] Dados limitados sugerem que um segundo ciclo de tratamento está associado a uma taxa de 40% de encerramento do canal naqueles que falham a resposta ao ciclo inicial.^[13]

De um modo geral, a repetição de ciclos pode ser feita até 2 ciclos, podendo ser realizado excepcionalmente um 3º, a avaliar caso a caso, enquanto se aguarda o encerramento cirúrgico. Deve haver um intervalo mínimo de 48 horas entre cada ciclo.^[11, 16]

Um ciclo prolongado não está recomendado para o tratamento de rotina da PCA em prematuros, devido ao risco aumentado de efeitos adversos sem redução da taxa de encerramento.^[3, 11, 13, 16, 27]

A monitorização deve ser feita através de:

- Avaliação clínica contínua (diurese, sinais de insuficiência cardíaca congestiva, sinais de hemorragia);
- Avaliação laboratorial (função renal, hemograma, bilirrubina);
- Controlo ecocardiográfico até confirmação do encerramento.^[11, 16]

Terapêutica Profilática

Apesar da diminuição da incidência de PCA com o uso profilático de inibidores da COX, não se verificaram melhorias na mortalidade e resultados a longo prazo. Por estas razões, e tendo em conta a possibilidade de encerramento espontâneo bem como os efeitos adversos associados ao tratamento, não estão indicados esquemas de tratamento profilático.^[3, 11, 13–16, 19, 20]

Paracetamol

Nos últimos anos, o paracetamol tem sido proposto como alternativa aos inibidores da COX, dados os seus efeitos adversos.^[3, 14, 17, 18, 20, 28, 36, 38]

Ambos inibem a prostaglandina sintetase, que tem 2 locais catalíticos (COX e peroxidase). Os inibidores da COX actuam no local de ligação da COX, enquanto o paracetamol afecta o segmento da peroxidase.^[3, 6, 7, 13, 14, 17, 18, 20, 24, 28, 36]

Múltiplos pequenos estudos demonstraram menos efeitos adversos com o paracetamol e equivalência aproximada à indometacina e ibuprofeno^[3, 7, 13, 17, 18, 20, 24, 27, 28, 36], apesar de poder ser menos eficaz em doentes previamente tratados com esses fármacos ou em RN mais pequenos (MBPN e EBPN).^[13, 20, 36, 38]

Uma eficácia reduzida no encerramento do canal nestes RN mais pequenos deve-se à sua imaturidade, em que a expressão de receptores de prostaglandinas é maior nas paredes do CA e as paredes são finas, dificultando o desenvolvimento de camadas de neo-íntima. Este cenário também se pode aplicar à menor eficácia dos inibidores da COX neste grupo.^[20, 32, 36]

A maior eficácia do paracetamol observada quando o tratamento foi iniciado na primeira semana de vida pode depender dos níveis circulantes de prostaglandinas, que são mais elevados nos primeiros dias de vida e diminuem com o aumento da idade pós-natal.^[36] Pode explicar, em parte, a reduzida eficácia dos inibidores da prostaglandina sintetase, quando não administrados precocemente na vida extra-uterina.^[15, 36, 38]

- Esquema: nos estudos incluídos, o paracetamol foi administrado numa dose diária de 60 mg/kg (15 mg/kg/dose a cada 6 horas) ao longo de um período de 3 a 7 dias.^[2, 3, 6, 13, 19, 20, 38]

Sendo esta dose consideravelmente mais elevada que as recomendadas para o controlo da dor e febre no RN, permanecem as preocupações relativamente à sua hepatotoxicidade, devendo haver monitorização das enzimas hepáticas, assim como o efeito a longo prazo no neurodesenvolvimento.^[3, 13, 14, 20, 27, 31, 38]

Efeitos Secundários do Paracetamol:

- Comuns: *rash* e febre;
- Raros (mas graves): hepatotoxicidade, trombocitopenia, leucopenia e neutropenia.^[7]

A administração oral não é recomendada em RN de MBPN e EBP, devido à imaturidade do tubo GI, dando origem a uma absorção intestinal imprevisível.^[32] Adicionalmente, a tolerância entérica irregular nos primeiros dias de vida e as comorbilidades da população descrita levaram a que se optasse pela via endovenosa. Além disso, está descrito que, ao eliminar a variabilidade dependente da absorção, aumenta a concentração sérica e reduz a concentração hepática, reduzindo também a probabilidade de toxicidade.^[6]

A implementação simultânea de outras medidas terapêuticas na PCA deve ser considerada, assim como a possibilidade de encerramento espontâneo (dependente do tempo), pelo que o papel do paracetamol permanece desconhecido como factor responsável pela melhoria clínica e ecográfica.^[6, 18, 19, 27]

Neste sentido, além da existência de dados limitados acerca do uso deste fármaco para induzir o encerramento do CA, a qualidade dos estudos incluídos foi considerada pobre a moderada, sendo necessários dados conclusivos adicionais para demonstrar a sua eficácia e segurança nos RN pré-termo, antes de recomendar o seu uso como 1ª linha no encerramento farmacológico da PCA.^[3, 6, 7, 13, 14, 17–20, 32, 36, 38]

Tratamento Cirúrgico

Laqueação Cirúrgica

A laqueação cirúrgica envolve toracotomia e está indicada na presença de PCAhs e sintomática após falência do tratamento farmacológico ou em caso de contra-indicação.^[2, 3, 6, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 27, 38] Deve ser realizada o mais rapidamente possível, de forma a evitar uma PCAhs com duração superior a 3 semanas.^[11]

O encerramento cirúrgico é muito eficaz e seguro, mas existem alguns riscos inerentes.^[13, 16, 21] Como complicações mais frequentes, destacam-se hemorragia, hipotensão arterial, disfunção miocárdica aguda, lesão dos nervos recorrente ou frénico, infecção, derrame pleural, pneumotórax e quilotórax.^[3, 13, 14, 16, 19, 21, 27, 31]

Após a cirurgia, os cuidados pós-operatórios imediatos incluem monitorização cardiovascular contínua e recurso a suporte de volume e agentes inotrópicos, para manter uma pressão arterial e perfusão adequadas.^[13, 14, 21] A ecocardiografia dirigida pode ser utilizada para avaliar a função miocárdica no pós-operatório e guiar a abordagem.^[13]

Toracoscopia

Actualmente, a abordagem por toracoscopia deve ser realizada em instituições com vasta experiência em técnicas de intervenção em prematuros, até estarem disponíveis mais dados que demonstrem equivalência à laqueação, tanto em eficácia como segurança.^[13] A toracoscopia é considerada um tratamento de escolha em RN de termo, contudo, o seu uso em RN pré-termo ainda se encontra em evolução.^[19, 27]

As principais complicações são pneumotórax, derrame e a necessidade de conversão para cirurgia aberta em caso de instabilidade hemodinâmica significativa.^[27]

Encerramento Percutâneo por Cateterismo

Segundo um estudo de coorte e outro retrospectivo, este procedimento em prematuros de baixo peso criteriosamente selecionados pode ser uma alternativa segura à laqueação cirúrgica, estando associado a menor morbilidade. Contudo, são necessários ensaios controlados e aleatorizados para conferir as diferenças clinicamente relevantes nos resultados entre esta intervenção e as diferentes modalidades cirúrgicas.^[39, 40]

Comparação das 3 Abordagens

Não existem ensaios controlados e aleatorizados que comparem os resultados a longo prazo dos 3 tipos de abordagem, mantendo-se a incerteza relativamente à mais vantajosa para os RN pré-termo, em termos de eficácia e segurança, e se determinados parâmetros ou contextos clínicos favorecem uma abordagem em detrimento de outra.^[11, 13, 15, 21, 31]

Conclusão

Uma correcta abordagem diagnóstica e terapêutica da PCA é fundamental, devendo ser precoce, de modo a evitar as repercussões clínicas e tendo em conta a maior probabilidade de resposta à terapêutica. Além disso, tratando-se de uma patologia cardiovascular que ocorre num período crítico de prematuridade, uma abordagem incorrecta pode resultar em compromisso do desenvolvimento, numa diminuição permanente da função cardiovascular e com impacto variável a longo prazo.

A ecocardiografia mantém-se como *gold standard* para o diagnóstico. No entanto, o debate relacionado com critérios de diagnóstico apropriados continua, assim como relativamente ao tratamento mais eficaz, a sua duração e *timing* ideal, não havendo consenso nem *guidelines* universalmente aceites para a abordagem desta patologia. Como resultado, verifica-se uma grande heterogeneidade na prática clínica entre as diferentes unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN).

De salientar a importância do desenvolvimento de um sistema de estadiamento compreensivo e adequado que estabelecesse uma correlação entre os achados clínicos e ecocardiográficos, além da necessidade de ensaios controlados e aleatorizados para comparar as diferentes opções terapêuticas quanto à sua eficácia, segurança e resultados a longo prazo, de modo a determinar a mais adequada e se existe algum subgrupo de doentes que beneficie de uma abordagem em detrimento de outra.

Até que novos dados se encontrem disponíveis, é recomendado o encerramento farmacológico como tratamento de 1ª linha, preferencialmente com ibuprofeno, para os RN pré-termo com PCAhs, equacionando-se a laqueação cirúrgica como alternativa.

No que diz respeito ao paracetamol, a evidência actual sobre a sua eficácia permanece questionável, pelo que deve ser utilizado apenas como fármaco de recurso, em caso de contra-indicação aos inibidores da COX ou impossibilidade de laqueação cirúrgica. A sua eficácia parece depender da IG e idade pós-natal dos RN, bem como das modalidades de administração do fármaco.

Agradecimentos

Ao concluir este trabalho, gostaria de destacar algumas pessoas que desempenharam um papel fundamental, e sem as quais não teria sido possível a sua concretização.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr.^a Margarida Abrantes, pela sua disponibilidade, colaboração e interesse demonstrados ao longo deste trabalho.

Dedico-o de forma especial à minha mãe, irmão, namorada e amigos, pela sua compreensão, motivação e cooperação concedidas, que foram essenciais.

Manifesto, igualmente, a minha gratidão a todos aqueles que, ao longo do tempo, contribuíram directa ou indirectamente para que este trabalho se tornasse realidade.

Bibliografia

1. Phillips, J. (2015) Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants. *UpToDate*, 2, 1–17.
2. Gillam-Krakauer, M. and Bhimji, S. (2017) Patent ductus arteriosus. *StatPearls*, 2017.
3. Sivanandan, S. and Agarwal, R. (2016) Pharmacological closure of patent ductus arteriosus: selecting the agent and route of administration. *Pediatric Drugs*, 18, 123–38.
4. Gulack, B.C., Laughon, M.M., Clark, R.H., Sankar, M.N., Hornik, C.P. and Brian Smith, P. (2015) Comparative effectiveness and safety of indomethacin versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. *Early Human Development*, 91, 725–9.
5. Pacifici, G.M. (2014) Differential renal adverse effects of ibuprofen and indomethacin in preterm infants: a review. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 6, 111–6.
6. Simões, B.M., Mendes, P. and Castro, M.J. (2015) Persistência do canal arterial - Uma nova abordagem com um velho fármaco. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 46, 239–43.
7. Le, J., Gales, M.A. and Gales, B.J. (2015) Acetaminophen for patent ductus arteriosus. *Annals of Pharmacotherapy*, 49, 241–6.
8. Loomba, R. and Nijhawan, K. (2015) Ibuprofen versus indomethacin for medical closure of the patent arterial duct: a pooled analysis by route of administration. *Curēus*, 7, e274.
9. Montaner Ramón, A., Galve Pradel, Z., Fernández Espuelas, C., Jiménez Montañés, L., Samper Villagrasa, M.P. and Rite Gracia, S. (2017) [Usefulness of brain natriuretic propeptide in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus]. *Anales de Pediatría*, 86, 321–8.
10. Aoki, R., Yokoyama, U., Ichikawa, Y., Taguri, M., Kumagaya, S., Ishiwata, R., et al. (2014) Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovascular Research*, 104, 326–36.
11. Salazar, A., Guedes, A., Álvares, S., Baptista, M.J., Soares, P., Morais, S., et al. (2010) Consenso Nacional - Abordagem diagnóstica e terapêutica da persistência

- do canal arterial no recém-nascido pré-termo. In XXXVIII Jornadas Nacionais de Neonatologia.
12. Sanches, M., Viveiros, E., Neves, C., Alves, M. and Virella, D. (2015) Fatores preditivos e morbilidades associadas à persistência de canal arterial em recém-nascidos de muito baixo peso e idade gestacional de 27 - 31 semanas. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 46, 4–11.
 13. Phillips, J. (2017) Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *UpToDate*, 2017.
 14. Bardanzellu, F., Neroni, P., Dessì, A. and Fanos, V. (2017) Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe? *BioMed Research International*, 2017, 1–25.
 15. Semberova, J., Sirc, J., Miletin, J., Kucera, J., Berka, I., Sebkova, S., et al. (2017) Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants ≤ 1500 g. *Pediatrics*, 140, e20164258.
 16. Anjos, R., Leça, A., Monteiro, H., Castelão, I., Salazar, A., Proença, E., et al. (2012) Tratamento médico e cirúrgico do canal arterial no pré-termo. *Norma Da Direção-Geral Da Saúde*, 2012.
 17. Huang, X., Wang, F. and Wang, K. (2017) Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017: 10.1080/14767058.2017.1338263.
 18. Bagheri, M.M., Niknafs, P., Sabsevari, F., Torabi, M.H., Bijari, B.B., Noroozi, E., et al. (2016) Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iranian Journal of Pediatrics*, 26.
 19. Ibrahim, T.K., Haium, A.A., Chandran, S. and Rajadurai, V.S. (2014) Current controversies in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatrics*, 51, 289–94.
 20. Oncel, M.Y. and Erdevi, O. (2016) Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 5, 75–81.
 21. Benitz, W.E. (2016) Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*, 137, e20153730.
 22. Tissot, C., Myers, P.O., Singh, Y. and Arlettaz, R. (2017) Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Frontiers in Pediatrics*, 5,

- 1–9.
23. Chen, Y.-Y., Wang, H.-P., Chang, J.-T., Chiou, Y.-H., Huang, Y.-F. and Hsieh, K.-S. (2014) Perinatal factors in patent ductus arteriosus in very low-birthweight infants. *Pediatrics International*, 56, 72–6.
24. El-Mashad, A.E.-R., El-Mahdy, H., El Amrousy, D. and Elgendy, M. (2017) Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics*, 176, 233–40.
25. Boghossian, N.S., Do, B.T., Bell, E.F., Dagle, J.M., Brumbaugh, J.E., Stoll, B.J., et al. (2017) Efficacy of pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in small-for-gestational-age extremely preterm infants. *Early Human Development*, 113, 10–7.
26. Letshwiti, J.B., Semberova, J., Pichova, K., Dempsey, E.M., Franklin, O.M. and Miletin, J. (2016) A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Human Development*, 104, 45–9.
27. Jain, A. and Shah, P.S. (2015) Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatrics*, 169, 863.
28. Oncel, M.Y., Yurttutan, S., Erdevi, O., Uras, N., Altug, N., Oguz, S.S., et al. (2014) Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatrics*, 164, 510–4.e1.
29. Weisz, D.E., McNamara, P.J. and El-Khuffash, A. (2017) Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Human Development*, 105, 41–7.
30. Khosroshahi, A.J., Kianfar, A., Aharanjani, B.M. and Zanjani, K.S. (2014) Usefulness of serum brain natriuretic peptide level for screening hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Iranian Journal of Pediatrics*, 24, 769–72.
31. Mohamed, M.A., El-Dib, M., Alqahtani, S., Alyami, K., Ibrahim, A.N. and Aly, H. (2017) Patent ductus arteriosus in premature infants: to treat or not to treat? *Journal of Perinatology*, 37, 652–7.
32. Valerio, E., Valente, M.R., Salvadori, S., Frigo, A.C., Baraldi, E. and Lago, P. (2016) Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *European Journal of Pediatrics*, 175, 953–66.

33. König, K., Guy, K.J., Drew, S.M. and Barfield, C.P. (2015) B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 104, e139–e142.
34. Celik, I.H., Erdeve, O., Demrel, G., Canpolat, F.E. and Dilmen, U. (2013) Elevated urinary NT-proBNP after pharmacological closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Human Development*, 89, 187–9.
35. Chock, V.Y., Goel, V. V., Palma, J.P., Luh, T.M., Wang, N.A., Gaskari, S., et al. (2017) Changing management of the patent ductus arteriosus: effect on neonatal outcomes and resource utilization. *American Journal of Perinatology*, 34, 990–5.
36. Terrin, G., Conte, F., Oncel, M.Y., Scipione, A., McNamara, P.J., Simons, S., et al. (2016) Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 101, F127–F136.
37. Slaughter, J.L., Reagan, P.B., Newman, T.B. and Klebanoff, M.A. (2017) Comparative effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment vs no treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *JAMA Pediatrics*, 171, e164354.
38. Roofthoof, D.W.E., van Beynum, I.M., de Klerk, J.C.A., van Dijk, M., van den Anker, J.N., Reiss, I.K.M., et al. (2015) Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *European Journal of Pediatrics*, 174, 1433–40.
39. Backes, C.H., Cheatham, S.L., Deyo, G.M., Leopold, S., Ball, M.K., Smith, C. V., et al. (2016) Percutaneous patent ductus arteriosus (PDA) closure in very preterm infants: feasibility and complications. *Journal of the American Heart Association*, 5, 1–10.
40. Rodríguez Ogando, A., Planelles Asensio, I., de la Blanca, A.R.S., Ballesteros Tejerizo, F., Sánchez Luna, M., Gil Jaurena, J.M., et al. (2018) Surgical ligation versus percutaneous closure of patent ductus arteriosus in very low-weight preterm infants: which are the real benefits of the percutaneous approach? *Pediatric Cardiology*, 39, 398–410.